

**ZELLMEMBRANVERÄNDERUNGEN DURCH
PHENYLBUTAZON UND OXYPHENBUTAZON**

ELISABETH BARETZKY

1986

*Diss
München*

AUS DER KINDERPOLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. med. H. Spiess

ZELLMEMBRANVERÄNDERUNGEN

DURCH PHENYLBUTAZON UND OXYPHENBUTAZON

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Elisabeth Baretzky

aus München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. H.-J. Suschke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. H. Spiess
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	11. März 1986

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

Seite

1.	Einleitung und Problemstellung	1
2.	Material und Methode	2
3.	Ergebnisse des Versuchs	8
3.1	Indometacin	8
3.2	Mefenaminsäure	8
3.3	Ibuprofen	9
3.4	Diclofenac-Natrium	9
3.5	Piroxicam	10
3.6	Phenylbutazon	11
3.7	Oxyphenbutazon	14
4.	Diskussion	17
5.	Zusammenfassung	23
6.	Literaturverzeichnis	24

1. Einleitung und Problemstellung

Die Medikamente Phenylbutazon (Butazolidin^R) und Oxyphenbutazon (Tanderil^R) gehören zur Gruppe der sogenannten nichtsteroidalen Antirheumatika. Obwohl diese Pharmaka eine gute Wirksamkeit aufweisen, müssen ihre gravierenden Nebenwirkungen immer in Betracht gezogen werden (5, 27).

In der Literatur der sechziger Jahre wurde wiederholt über eine mögliche Beziehung zwischen der Phenylbutazon - und Oxyphenbutazon-Medikation einerseits und der Entstehung von Leukämie andererseits diskutiert, ohne daß jedoch ein Zusammenhang bewiesen werden konnte (1, 6, 15, 26, 28).

1982 wurde in der Kinderpoliklinik der Universität München eine Methode entwickelt, mit deren Hilfe Oberflächenveränderungen an mononukleären Zellen von Patienten mit akuter und chronischer Leukämie nachgewiesen werden konnten (29).

In der vorliegenden Arbeit soll nun untersucht werden, ob verschiedene nichtsteroidale Antirheumatika in der Lage sind, gleiche Granulationsanomalien an Lymphozyten zu erzeugen, wie sie bei Patienten mit lymphatischen Leukämien gefunden wurden.

2. Material und Methode

Wird Heparin - oder EDTA - Blut mit einer $5 \times 10^{-4} \text{M}$ Pseudoisocyaninchloridlösung gefärbt, so weisen Lymphozyten und Monozyten im Fluoreszenzmikroskop grüne und gelbe Granula ($0.2-0.5 \mu\text{m}$) auf (vgl. Abb. 1). Granulozyten zeigen diese charakteristischen Granula nicht, sondern es treten mehr strichförmige, grüne bis gelbe Strukturen in Erscheinung. Eosinophile kennzeichnen sich durch eine dichte und schwarze Vakuolisierung.

Diese Befunde bestätigten sich an über 500, teils gesunden Patienten, teils Patienten mit sehr unterschiedlichen Erkrankungen. Ausgenommen waren Patienten, die an malignen Erkrankungen litten.

Untersuchungen an Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie sowie an Erwachsenen mit chronisch lymphatischer Leukämie haben ergeben, daß ihre Lymphozyten diese o.g. Granulierung in einer verschiedenen Prozentverteilung nicht zeigen (29) (vgl. Abb. 2). Aufgrund dieser Erkenntnis kann man davon ausgehen, daß die fehlende Granulierung einer mononukleären Zelle abnorm ist und auf eine gestörte Zellfunktion hinweist.

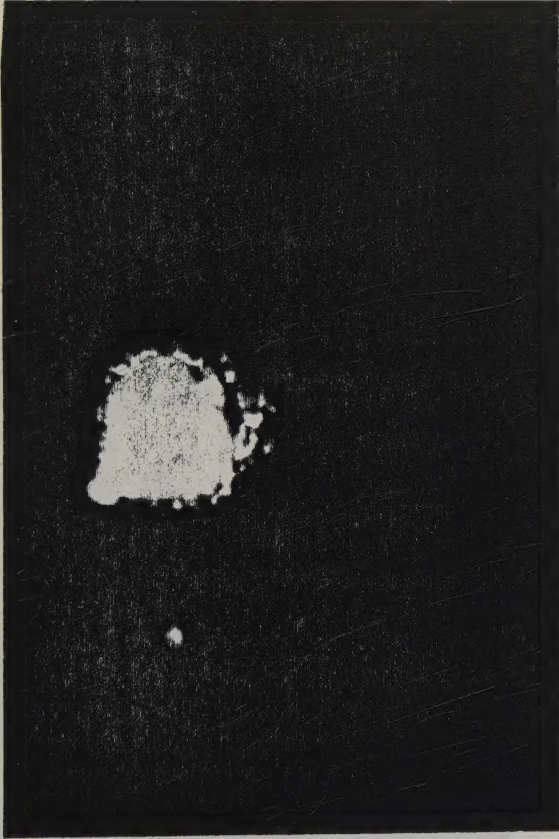


Abb. 1: Normaler Lymphozyt
im Fluoreszenzmikroskop
Färbung: Pseudoisocyaninchlorid

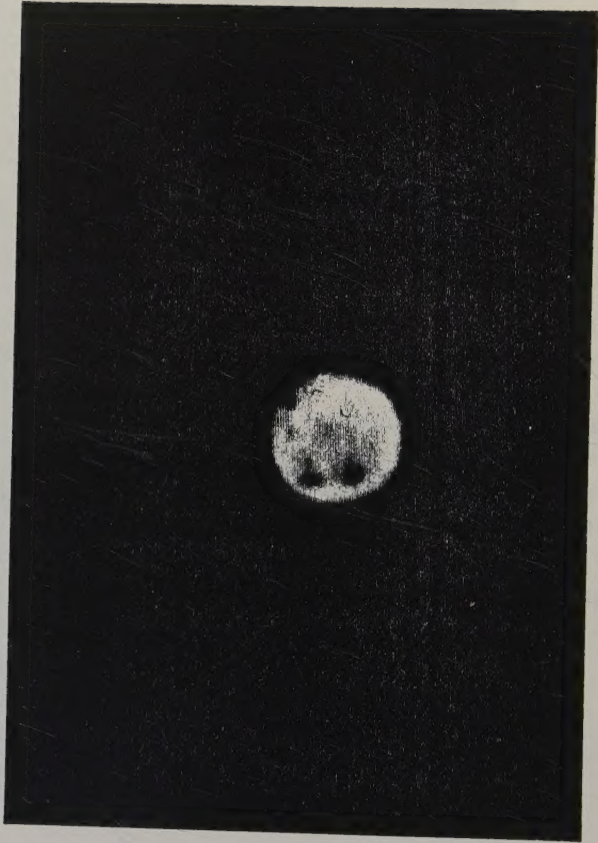


Abb. 2: Membrangeschädigter Lymphozyt,
im Fluoreszenzmikroskop
bei akuter lymphatischer Leukämie
Färbung: Pseudoisocyaninchlorid

Inkubiert man Heparin - oder EDTA - Blut mit Lipidlösungsmitteln wie Chloroform oder Benzol und färbt es anschließend mit Pseudoisocyanin, so läßt sich die charakteristische Granulierung der Lymphozyten und Monozyten nicht mehr nachweisen.

Dies weist darauf hin, daß die in Lymphozyten und Monozyten nachgewiesenen Granula zumindest teilweise aus Lipiden bestehen müssen.

Der Färbevorgang im einzelnen:

500 μ l Blut und 500 μ l einer wässrigen 5×10^{-4} M Pseudoisocyaninchloridlösung werden miteinander vermischt.

Nach 20 Minuten Anfertigen eines Blutausriches und Trocknen des Präparats.

Die Auswertung erfolgt mit dem Fluoreszenzmikroskop "Ortholux II" von Leitz.

In Auflichtfluoreszenz wird eine Xenon Hochdrucklampe 75 in Verbindung mit einem Blauerregerfilter BG 12 (Leitz) und einem Sperrfilter TG 510 (Leitz) eingesetzt.

Die fotografischen Aufnahmen erfolgen mit Ektachrome Highspeed (Kunstlicht) mit einer Belichtungszeit von 10 Sekunden.

Folgende Reinsubstanzen wurden im Versuch auf ihre zellmembranverändernde Wirkung geprüft:

- Indometacin (Amuno^R)
- Mefenaminsäure (Parkemed^R)
- Ibuprofen (Brufen^R)
- Diclofenac - Natrium (Voltaren^R)
- Piroxicam (Felden^R)
- Phenylbutazon (Butazolidin^R)
- Oxyphenbutazon (Tanderil^R)

Von jedem o.g. Medikament wurde die fünffache therapeutische Dosis errechnet, die, wie folgendes Berechnungsbeispiel zeigt, in $5\mu\text{l}$ enthalten ist und in $500\mu\text{l}$ Blut gegeben wird.

Es wird von einem Körpergewicht von 65 kg und einem Blutvolumen von 5,2 Liter, das $\frac{1}{8}$ des Gewichts beträgt, ausgegangen. Zur Berechnung wird Mefenaminsäure (Parkemed^R) mit einer Tageshöchstdosis von 1500 mg (3x2 Kapseln zu 250 mg) verwendet.

In 5000 ml Blut =	1500 mg (therapeutische Dosis)
In 500 ml Blut =	150 mg
In 50 ml Blut =	15 mg
In 5 ml Blut =	1,5 mg
In $500\mu\text{l}$ Blut =	0,15 mg

Daraus folgt: 0,15 mg entsprechen der einfachen therapeutischen Dosis bei $500\mu\text{l}$ Blut. Die fünffache therapeutische Dosis beträgt demnach 0,75 mg.

Nach der Zugabe von dem für das jeweilige Medikament entsprechenden Lösungsmittel von $5\mu\text{l}$ (bei Mefenaminsäure: Tris - HCl - Puffer $0,05\text{ M}$; pH 8) zur errechneten Konzentration, wurde diese Verbindung 15 Min. lang mit $500\mu\text{l}$ Heparinblut ($1\text{ E Heparin/ml Blut}$) im Schüttelwasserbad bei 37°C inkubiert. Im Anschluß an diesen Vorgang wurde eine $5 \times 10^{-4}\text{ M}$ Pseudoisocyaninchloridlösung im gleichen Volumenverhältnis zum Heparinblut ($500\mu\text{l}$) hinzugegeben. Die Färbung dauerte 20 Min. Daraufhin wurden Blutaussstriche angefertigt.

Als Kontrolle des Versuchs dienten Proben, die nur aus den entsprechenden Lösungsmitteln und der Färbungssubstanz bestanden.

Bei Phenylbutazon und Oxyphenbutazon wurden neben der therapeutischen auch die 2-, 3-, 4- und 5-fache therapeutische Konzentration errechnet und auf ihre Wirkung hin geprüft.

Unter dem Fluoreszenzmikroskop wurden von den angefertigten Blutaussstrichen 100 Lymphozyten ausgezählt und das Verhältnis der granulierten zu den nichtgranulierten Lymphozyten ermittelt.

3. Ergebnisse des Versuchs

Mit den im Punkt 3 aufgeführten Reinsubstanzen wurden jeweils drei Versuche durchgeführt und folgende Befunde erhoben.

3.1 Indometacin

Therapeutische Dosis: 200 mg/die

Lösungsmittel: Tris-HCl-Puffer (0,05M; pH 8)

1. Versuch 2. Versuch 3. Versuch

Granulierte Lymphozyten in % :	100	100	100
Ungranulierte Lymphozyten in %:	0	0	0

Kontrolle mit dem o.g. Lösungsmittel:

Granulierte Lymphozyten in % :	100	100	100
Ungranulierte Lymphozyten in %:	0	0	0

3.2 Mefenaminsäure

Tageshöchstdosis: 1500 mg/die

Lösungsmittel: Tris-HCl-Puffer

1. Versuch 2. Versuch 3. Versuch

Granulierte Lymphozyten in % :	100	100	100
Ungranulierte Lymphozyten in %:	0	0	0

Kontrolle mit dem o.g. Lösungsmittel:

Granulierte Lymphozyten in % :	100	100	100
Ungranulierte Lymphozyten in %:	0	0	0

3.3 Ibuprofen

Tageshöchstdosis: 1200 mg/die (3 Dragées)

Lösungsmittel : Tris-HCl-Puffer

	1. Versuch	2. Versuch	3. Versuch
Granulierte Lymphozyten in % :	100	100	99
Ungranulierte Lymphozyten in %:	0	0	1

Kontrolle mit dem o.g. Lösungsmittel:

Granulierte Lymphozyten in % :	100	100	100
Ungranulierte Lymphozyten in %:	0	0	0

3.4 Diclofenac-Natrium

Tageshöchstdosis: 150 mg/die (3 Dragées)

Lösungsmittel : Methanol

	1. Versuch	2. Versuch	3. Versuch
Granulierte Lymphozyten in % :	97	90	93
Ungranulierte Lymphozyten in %:	3	10	7

Kontrolle mit dem o.g. Lösungsmittel:

Granulierte Lymphozyten in % :	91	95	93
Ungranulierte Lymphozyten in %:	9	5	7

3.5 Piroxicam

Tageshöchst dosis: 20 mg/die

Lösungsmittel : 0,1 N NaOH in Sorensen-Posphatpuffer pH 7,3

1. Versuch 2. Versuch 3. Versuch

Granulierte Lymphozyten in % :	89	83	84
Ungranulierte Lymphozyten in %:	11	17	16

Kontrolle mit dem o.g. Lösungsmittel:

Granulierte Lymphozyten in %	88	83	85
Ungranulierte Lymphozyten in %:	12	17	15

3.6 Phenylbutazon (vgl. Abb. 3)

Tageshöchstdosis: 600 mg/die (3 Dragées)

Lösungsmittel : Äthanol 70%

- 5-fache therapeutische Dosis:

	1. Versuch	2. Versuch	3. Versuch
Granulierte Lymphozyten in % :	0	0	0
Ungranulierte Lymphozyten in %:	100	100	100
Kontrolle mit dem o.g. Lösungsmittel:			
Granulierte Lymphozyten in % :	85	89	91
Ungranulierte Lymphozyten in %:	15	11	9

- 4-fache therapeutische Dosis:

	1. Versuch	2. Versuch	3. Versuch
Granulierte Lymphozyten in % :	0	0	0
Ungranulierte Lymphozyten in %:	100	100	100
Kontrolle mit dem o.g. Lösungsmittel:			
Granulierte Lymphozyten in % :	94	91	91
Ungranulierte Lymphozyten in %:	6	9	9

- 3-fache therapeutische Dosis:

	1. Versuch	2. Versuch	3. Versuch
Granulierte Lymphozyten in % :	0	0	0
Ungranulierte Lymphozyten in %:	100	100	100
Kontrolle mit dem o.g. Lösungsmittel:			
Granulierte Lymphozyten in % :	84	93	89
Ungranulierte Lymphozyten in %:	16	7	11

- 2-fache therapeutische Dosis:

1. Versuch 2. Versuch 3. Versuch

Granulierte Lymphozyten in % :	39	34	21
Ungranulierte Lymphozyten in %:	61	66	79

Kontrolle mit dem o.g. Lösungsmittel:

Granulierte Lymphozyten in % :	78	85	72
Ungranulierte Lymphozyten in %:	22	15	28

- 1-fache therapeutische Dosis:

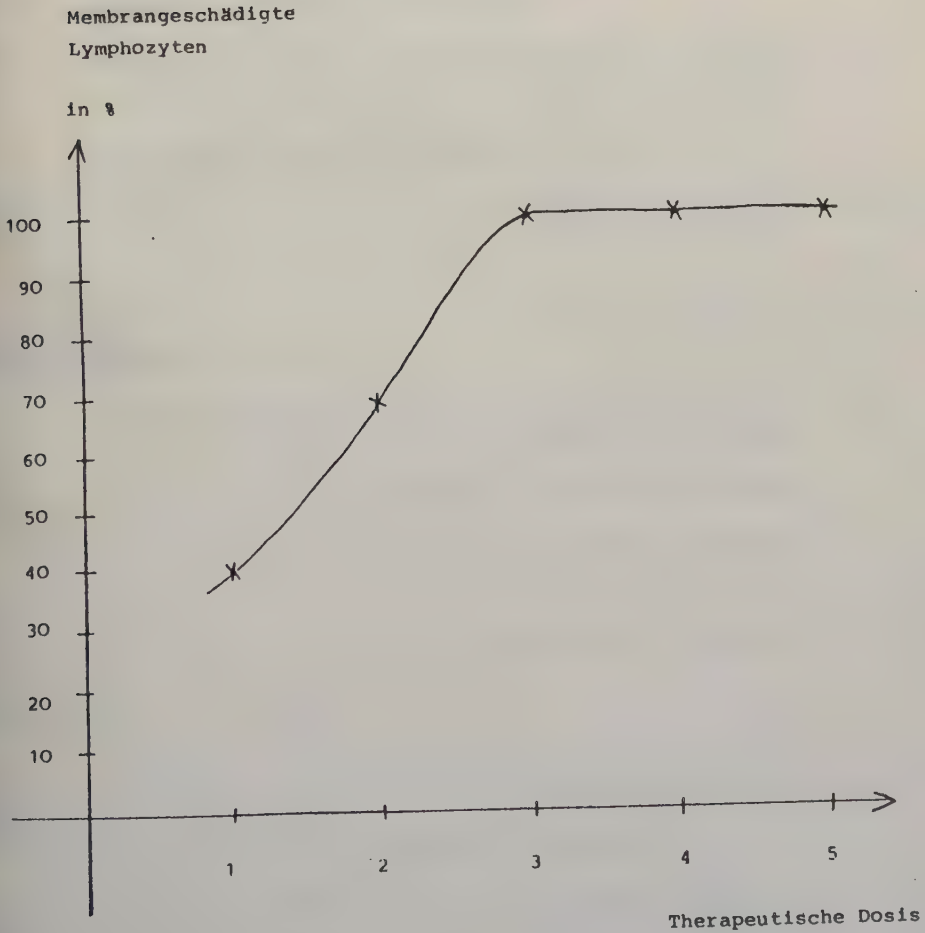
1. Versuch 2. Versuch 3. Versuch

Granulierte Lymphozyten in % :	91	87	82
Ungranulierte Lymphozyten in %:	9	13	18

Kontrolle mit dem o.g. Lösungsmittel:

Granulierte Lymphozyten in % :	92	83	87
Ungranulierte Lymphozyten in %:	8	17	13

Abb. 3: Anzahl membrangeschädigter Lymphozyten
in Abhängigkeit von der Phenylbutazondosis



3.7 Oxyphenbutazon (vgl. Abb. 4)

Tageshöchstdosis: 600 mg/die (1 Dragée)

Lösungsmittel : Methanol

- 5-fache therapeutische Dosis:

	1. Versuch	2. Versuch	3. Versuch
Granulierte Lymphozyten in % :	0	2	4
Ungranulierte Lymphozyten in %:	100	98	96

Kontrolle mit dem o.g. Lösungsmittel:

Granulierte Lymphozyten in % :	93	90	84
Ungranulierte Lymphozyten in %:	7	10	16

- 4-fache therapeutische Dosis:

	1. Versuch	2. Versuch	3. Versuch
Granulierte Lymphozyten in % :	6	7	19
Ungranulierte Lymphozyten in %:	94	93	81

Kontrolle mit dem o.g. Lösungsmittel:

Granulierte Lymphozyten in % :	94	89	86
Ungranulierte Lymphozyten in %:	6	11	14

- 3-fache therapeutische Dosis

	1. Versuch	2. Versuch	3. Versuch
Granulierte Lymphozyten in % :	58	58	51
Ungranulierte Lymphozyten in %:	42	42	49

Kontrolle mit dem o.g. Lösungsmittel:

Granulierte Lymphozyten in % :	97	86	83
Ungranulierte Lymphozyten in %:	3	14	17

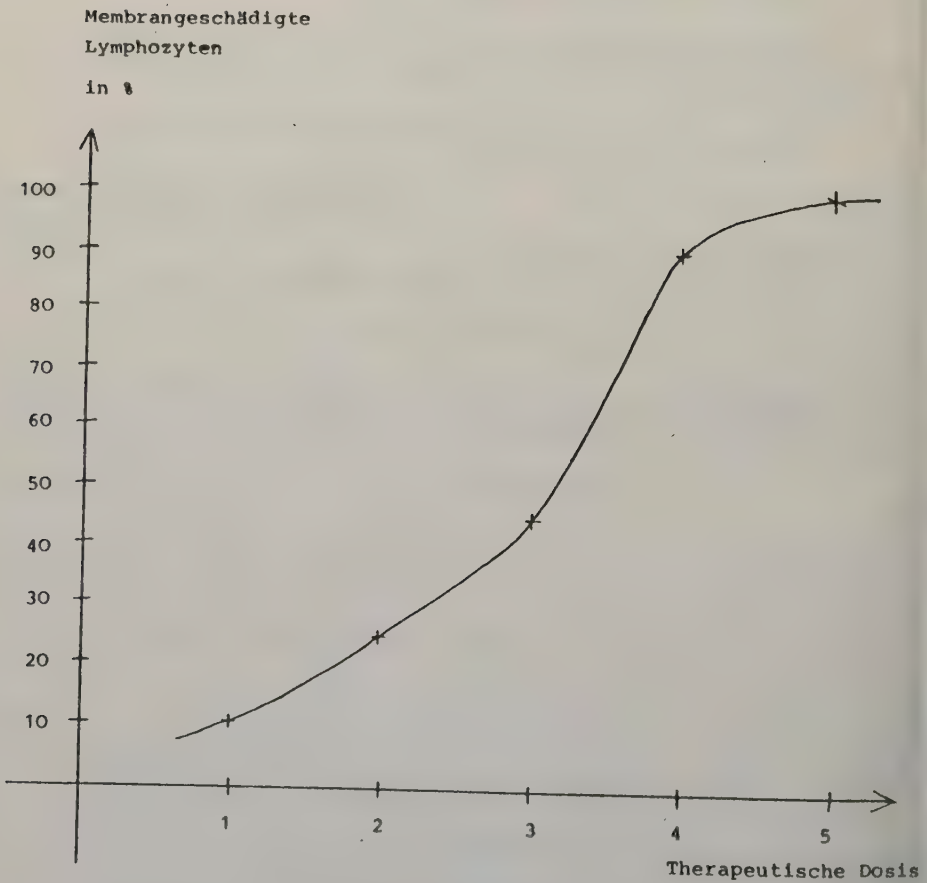
- 2-fache therapeutische Dosis

	1. Versuch	2. Versuch	3. Versuch
Granulierte Lymphozyten in % :	83	72	71
Ungranulierte Lymphozyten in %:	17	28	29
Kontrolle mit dem o.g. Lösungsmittel:			
Granulierte Lymphozyten in % :	93	90	83
Ungranulierte Lymphozyten in %:	7	10	17

- 1-fache therapeutische Dosis

	1. Versuch	2. Versuch	3. Versuch
Granulierte Lymphozyten in % :	92	90	88
Ungranulierte Lymphozyten in %:	8	10	12
Kontrolle mit dem o.g. Lösungsmittel:			
Granulierte Lymphozyten in % :	84	81	80
Ungranulierte Lymphozyten in %:	16	19	20

Abb. 4: Anzahl membrangeschädigter Lymphozyten
in Abhängigkeit von der Oxyphenbutazondosis



4. Diskussion

Nichtsteroidale Antirheumatika sind entzündungshemmende Substanzen mit unterschiedlichem pharmakodynamischem Spektrum, die nicht zur Gruppe der Kortikosteroide gehören und analgetische, antipyretische sowie antiphlogistische Wirkungen besitzen (11, 25).

"Sie hemmen einen akuten oder chronischen Entzündungsprozess mehr oder weniger stark und können die Symptome einer zum rheumatischen Formenkreis gehörenden Erkrankung abschwächen oder deren Dauer verkürzen" (7).

Die pharmakokinetischen Daten der verschiedenen nichtsteroidalen Antirheumatika müssen bei der praktischen Anwendung mit in Betracht gezogen werden. Sie weisen unterschiedliche Bindungen an Plasmaproteine auf wie Indometacin und Ibuprofen 90% labil, Diclofenac-Natrium 80% labil und Phenylbutazon 82% stabil (3, 13, 18).

Auch die Plasmaeliminationshalbwertszeit der einzelnen Pharmaka variiert sehr stark. Zu den Substanzen mit kurzer Halbwertszeit gehören Diclofenac-Natrium mit 1-2h, Ibuprofen ca. 2h, Indometacin ca. 2h, zu denen mit langer Halbwertszeit Piroxicam mit 38-45h und mit extrem langer Halbwertszeit und deshalb auch der größten Kumulationsgefahr Phenylbutazon und Oxyphenbutazon mit über 72 h (8, 12, 13).

"Die starke Bindung an Plasmaproteine, die Metabolisierung durch mikrosomale Leberenzyme und die fast ausschließlich renale Ausscheidung von nichtsteroidalen Antirheumatika sowie die oft notwendige Langzeittherapie begünstigt das Auftreten von Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka" (25).

Alle angeführten nichtsteroidalen Antirheumatika führen zu mehr oder weniger ausgeprägten unerwünschten Nebenwirkungen. Nichtsteroidale Antirheumatika ohne Nebenwirkungen gibt es nicht (25).

An erster Stelle stehen dabei gastrointestinale Störungen wie Magenschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen, aber auch Blutungen und Ulcera (2, 30). Sie treten bei allen nichtsteroidalen Antirheumatika auf und sind dosisabhängig (25).

Daneben findet man eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Leber- und Kreislaufschäden (7, 9, 16).

Substanzspezifische oder strukturspezifische Nebenwirkungen äußern sich in zentralnervösen Begleiterscheinungen wie Kopfschmerzen, Benommenheit, Schwindel und in Hautveränderungen (7, 8).

In Einzelfällen treten Blutbildveränderungen (25) wie Anämie, toxische Leuko- und Thrombopenie, Agranulozytose und Panzytopenie auf (4, 7, 14, 22, 23).

Bei der Anwendung von Phenylbutazon (13, 19) und Oxyphenbutazon (27) wird neben gastroduodenalen Störungen aller Schweregrade (24) regelmäßig eine hohe Wasser- und Natriumretention mit Ödemen beobachtet. Ebenso kann man in manchen Fällen eine Nephrotoxizität und Hepatoxizität finden (7, 17, 21).

Aber auch Interferenz mit anderen Arzneimitteln, dosisunabhängige allergische Reaktionen - am häufigsten Exantheme - und die zwar seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkungen auf das Blutbild stehen bei diesen beiden Pharmaka im Vordergrund (12, 25, 27).

Nicht immer ist bei den hämatologischen Nebenwirkungen der Kausalzusammenhang mit der Medikation von nichtsteroidalen Antirheumatika zu beweisen. Man kann diese Störungen nicht vorhersehen und nicht verhindern (25).

"Bringt man Blutschäden mit nichtsteroidalen Antirheumatika in Zusammenhang, sollte bedacht werden, daß zahlreiche rheumatische Erkrankungen sowie interne Begleiterkrankungen von sich aus Veränderungen des hämatopoetischen Systems verursachen können" (25).

Schon im Jahre 1965 wird in der Literatur von einem möglichen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Phenylbutazon bzw. Oxyphenbutazon und einer späteren Entwicklung von Leukämie berichtet (15, 25, 26).

Damals war es schwierig, eine kausale Beziehung zwischen beiden nachzuweisen bzw. zu widerlegen (20). Die Verbindung einer eher seltenen Krankheit wie Leukämie mit einem Medikament, das so große Verwendung wie Phenylbutazon und Oxyphenbutazon findet, macht es sehr schwer, einen möglichen Zusammenhang zu beweisen (20).

An dieser Stelle sei erwähnt, daß es sich bei dem Medikament Oxyphenbutazon um einen Metabolit von Phenylbutazon mit ähnlichen pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften handelt.

Auch im Jahre 1966 kann keine Folgerung gezogen werden betreffend der Anwendung von Phenylbutazon bzw. Oxyphenbutazon und dem Auftreten von akuter Leukämie (20).

"Wenn eine kausale Beziehung besteht, läßt sie sich allem Anschein nach nur in einem geringen Teil von Fällen erklären" (20).

Diese Beobachtungen gaben den Anlaß, die vorliegenden Untersuchungen mit unterschiedlichen nichtsteroidalen Antirheumatika durchzuführen und diese auf ihre mögliche zellmembranschädigende Wirkung hin zu prüfen, nachdem bei verschiedenen Kindern und Erwachsenen mit leukämischen Erkrankungen Lymphozytenoberflächenveränderungen beobachtet werden konnten (29).

Von den verwendeten Pharmaka bewirkten Indometacin, Mefenaminsäure, Ibuprofen, Diclofenac-Natrium und Piroxicam bei Anwendung der 5-fachen therapeutischen Dosis überhaupt keine Zellmembranveränderungen, während Phenylbutazon und Oxyphenbutazon schon bei Anwendung der 2-fachen therapeutischen Dosis Membranschäden an mononukleären Blutzellen bedingten (vgl. Abb. 5). Die Degranulierung der Lymphozytenoberfläche nahm mit der 3-fachen, 4-fachen und 5-fachen therapeutischen Dosis von Phenylbutazon und Oxyphenbutazon immer mehr zu. Diese Veränderung wurde auch in den Diagrammen in Abb. 3 und Abb. 4 dargestellt.

Daraus folgt, daß bei Patienten mit leukämischen Erkrankungen und bei in vitro Untersuchungen mit den Medikamenten Phenylbutazon und Oxyphenbutazon gleiche Oberflächenveränderungen der Lymphozyten gefunden werden konnten (vgl. Abb. 5). Diese Zellmembranveränderungen sind zwar nicht spezifisch für Leukämie, und man kann auch keine Regelmäßigkeit nachweisen, sie treten aber bei einem unterschiedlichen Prozentsatz der Fälle auf.

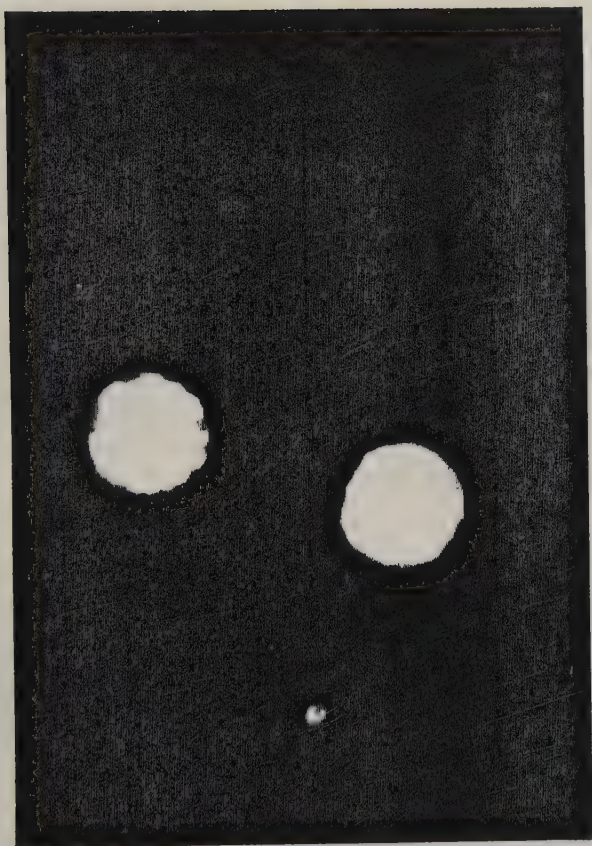


Abb. 5: Normaler und membrangeschädigter
Lymphozyt im Fluoreszenzmikroskop
bei in vitro Versuch mit Phenylbutazon
Färbung: Pseudoisocyaninchlorid

Obwohl Friedmann (10) bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten maligner Störungen festgestellt hat, muß aus den hier gefundenen Ergebnissen der Schluß gezogen werden, daß beide Medikamente Phenylbutazon und Oxyphenbutazon aufgrund ihrer Lymphozytenoberflächenveränderungen zumindest für die Pädiatrie obsolet sind.

Heute werden die Medikamente Phenylbutazon und Oxyphenbutazon nur noch in den Fällen akuter Schübe des Morbus Bechterew appliziert.

5. Zusammenfassung

Aufgrund früherer Untersuchungen bei Patienten mit leukämischen Erkrankungen, bei denen Zellmembranveränderungen der malignen Zellen gefunden wurden, sowie der Literaturhinweise, daß Phenylbutazon und Oxyphenbutazon Leukämie auslösen sollen, wurden in vitro Untersuchungen mit verschiedenen nichtsteroidalen Antirheumatika durchgeführt, um mögliche Zusammenhänge herauszufinden.

Obwohl die Aussage, daß Phenylbutazon und Oxyphenbutazon Leukämie auslösende Pharmaka sind, an Hand der Ergebnisse nicht bewiesen werden kann, führen beide Medikamente schon bei Verabreichung der 2-fachen therapeutischen Dosis zu ausgeprägten Membranschäden an mononukleären Blutzellen.

In vitro Versuche spiegeln zwar nicht unbedingt die Verhältnisse in vivo wider, aber die in dieser Arbeit erhobenen Befunde lassen den Schluß zu, daß Phenylbutazon und Oxyphenbutazon nicht mehr für die Behandlung rheumatischer Erkrankungen eingesetzt werden sollen.

6. Literaturverzeichnis

1. Bean, R.H.D. (1960)
Phenylbutazone and leukemia: a possible association
Br. Med. J., 2: 1552-1555
2. Boardman, P.L. and Hart, F.D. (1967)
Side effects of indomethacin
Ann. rheum. Dis., 26/2: 127
3. Brogden, R.N., Heel, R.C., Speight, T.M., and Avery, G.S. (1971)
Piroxicam: A review of its pharmacological properties
and therapeutic efficacy
Drugs Vol. 22, No. 3: 165-187
4. Cameron, E.A., Eisen, A.A. and Niranjan, L.M. (1966)
Aplastic anaemia due to phenylbutazon
Postgrad. med. J., 42: 49
5. Domenjoz, R. (1972)
Pharmakologie und Toxikologie der Antirheumatika
In: Brügel, H. (edst): Fortschritte auf dem Gebiet
rheumatischer Erkrankungen und der degenerativen Gelenks-
erkrankungen, Kongressbericht Bad Kissingen, April 1971,
Schattauer Verlag Stuttgart - New York: 43
6. Dougan, L. and Woodliff, H.J. (1965)
Acute leukaemia and phenylbutazon
Med. J. Aust., 1: 605

7. Eberl, R., Siegmeth, W. (1976)
Antiinflammatorisch wirksame Substanzen
In: Kuemmerle, H.P., Garrett, E.R., Spitzzy, K.H. (edst):
Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie
Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien: 827-833
8. Fenner, H. (1980)
Neue nichtsteroidale Antirheumatika - machen sie die
Therapie risikoärmer?
Deutsche Apotheker Zeitung 120 Jahrg. Nr. 22: 987-992
9. Flower, R., Gryglewski, R., and Herbaczynska, C. (1972)
Effects of anti-inflammatory drugs on prostaglandin
biosynthesis
Nature New Biol. 238: 104-106
10. Friedmann, G.D. (1982)
Phenylbutazone, musculoskeletal disease and leukemia
J.Chron.Dis Vol 35: 233-243
11. Gross, F. (1971)
Klinische Pharmakologie antiinflammatorisch wirkender
Analgetika
Almanach f. ärztl. Fortb. 1970/71,
J.F. Lehmanns Verlag München: 7
12. Hansten, P.D. (1972)
Drug interactions
Lea and Febiger Philadelphia: 27
13. Hart, F.D. and Boardman, P.L. (1965)
Indomethacin and phenylbutazone: a comparison
Brit. med. J., 2: 1281

14. Hartl, W. (1966)
On the serological diagnosis of drug-induced allergic
agranulocytosis
Arch. klin. Med., 212/3: 191
15. Jensen, M.K. and Roll, K. (1965)
Phenylbutazon and leukaemia
Acta med. scand., 178/4: 505-513
16. Kuzell, W.C. (1968)
Nonsteroid anti-inflammatory agents
A.Rev.Pharm. 8: 357
17. Muscat-Baron, J.M. and Freeman, D.M. (1966)
Toxic hepatitis following phenylbutazone therapy
Brit. J. clin. Pract., 20/8: 437
18. Paulus, H.E., and Whitehouse, M.W. (1973)
Non steroid anti-inflammatory drugs
Ann.Rev. of Pharmacol. 13: 107
19. Pemberton, M. (1954)
Use of phenylbutazone in rheumatoid arthritis
Brit.med.J. 1: 490-493
20. Prescott, L.F. (1968)
Antipyretic analgesic drugs
In: Meyler, L. and A. Herxheimer (edst): Side Effects
of Drugs
Excerpta Medica Foundation, Amsterdam: 113-121

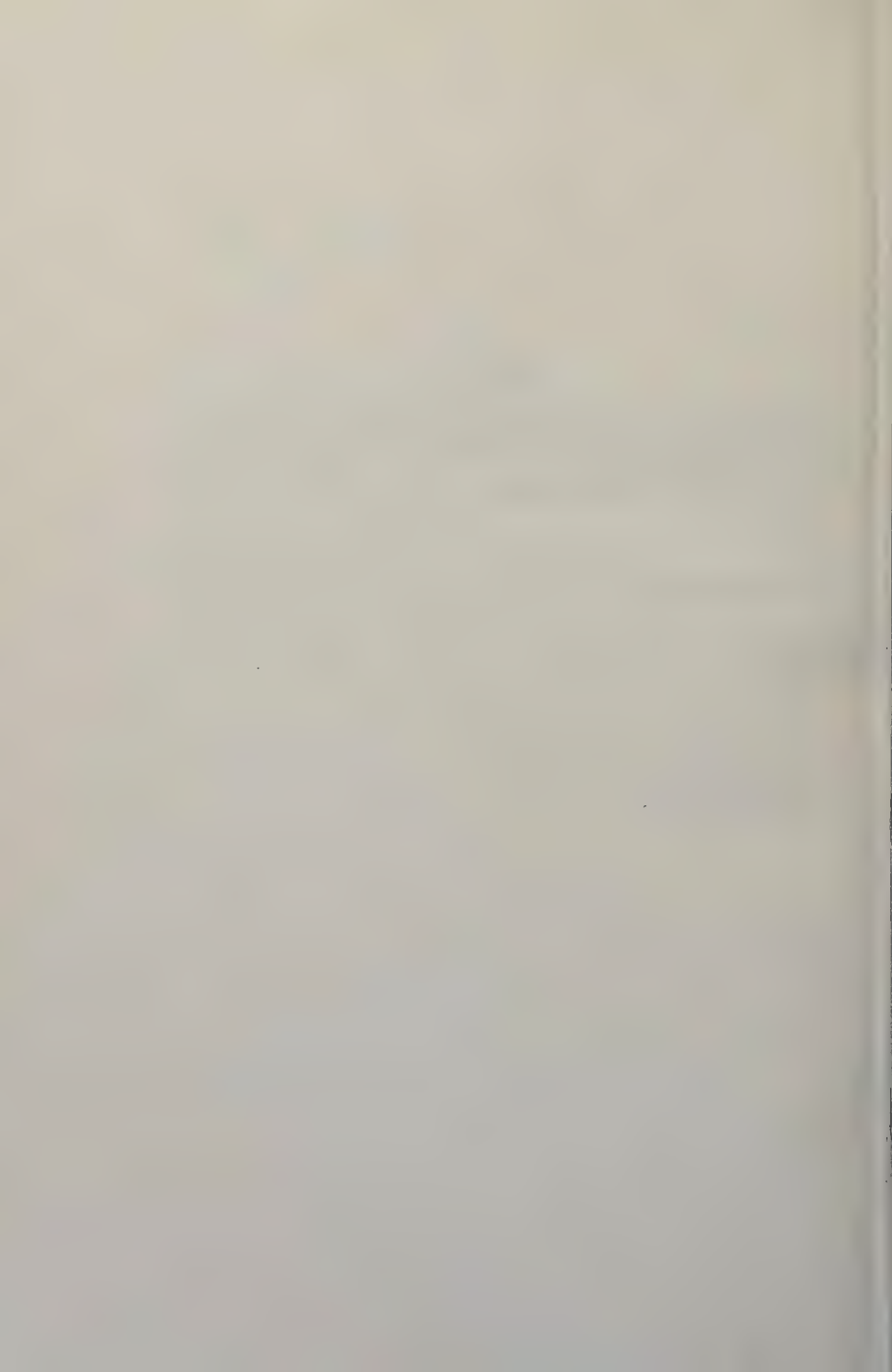
21. Scheitlin, W. und Jeanneret, P. (1957)
Über akute Nierenschädigungen unter Phenylbutazon-
Therapie
Schweiz. med. Wschr., 87: 881
22. Scheuer-Karpin, R. (1958)
Ein toxisches Agens in der Leukämiegenese
Z.Ges.Inn.Med 13: 416-423
23. Siegmeth, W. (1971)
Unerwünschte Auswirkung von Phenylbutazon auf das
hämatopoetische Gefäß-, Blutungs- und Gerinnungssystem
Wien.med.Wschr. 121: 784-790
24. Siegmeth, W., und Placheta, P. (1976)
Doppelblindstudie: Ketoprofen gegen Phenylbutazon bei
akuter Gichtarthritis
Wien.klin.Wschr. 88: 535-537
25. Siegmeth, W., Placheta, P. (1978)
Nichtsteroidale Antirheumatika
Z.Allg.Med. 54: 496-512
26. Sjöberg, S.G. and Peters, D. (1965)
Leukaemia after oxyphenbutazone
Lancett, II: 441
27. Sperling, I.L. (1969)
Advers reactions with long-term use of phenylbutazone
and oxyphenylbutazone
Lancett, II: 535

28. Steinhouse, N.S., Sims, J.A., Dougan, L. and
Woodliff, H.J. (1966)
Phenylbutazone and acute leukaemia
Brit. med. J., 1: 167
29. Suschke, H.J., Bender-Götze, Ch., Fink, U., Ledderose, G.,
Rüter, M., Schöberl, H. (1982)
Unterscheidung leukämischer und nicht leukämischer
Zellen im Blutausstrich durch Fluoreszenzfärbung mit
Pseudoisocyanin
Mschr. Kinderheilkd. 130: 858-859
30. Roth, J.L.A. (1964)
Role of drugs in the production of gastroduodenal ulcer
J. Amer. med. Ass., 187/6: 418

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. H.J. Suschke bin ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung zu besonderem Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. med. H. Spiess danke ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes.



Lebenslauf

Am 21. Februar 1956 wurde ich in München als 3. von 5 Kindern des Dipl.Ing. Josef Baretzky und seiner Ehefrau, Dipl.Ing. Edith Baretzky, geb. Benda, geboren.

Von September 1962 bis 1963 besuchte ich die Volksschule in Schäftlarn, von 1963 bis 1966 die Volksschule in München. 1966 trat ich auf das Städtische Willi-Graf-Gymnasium in München über. Dort wurde mir am 21. Juni 1975 das Zeugnis der Allgemeinen Hochschulreife überreicht.

Im Wintersemester 1975/76 belegte ich das Fach Erziehungswissenschaften an der Ludwig Maximilians-Universität in München.

1976 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians-Universität in München auf, welches ich im Herbst 1985 mit dem Staatsexamen abschloß.

Am 13. November 1985 erhielt ich die Approbation als Arzt.

München, im Februar 1986

Erklärung

Ich, der Unterzeichnete, bestätige hiermit, dass die in der obigen Tabelle aufgeführten Daten mit den in der Anlage 1 zum Protokoll vom 12. November 1998 enthaltenen Daten übereinstimmen.

Die Angaben sind auf der Grundlage der in der Anlage 1 zum Protokoll vom 12. November 1998 enthaltenen Daten und der in der Anlage 2 zum Protokoll vom 12. November 1998 enthaltenen Daten erstellt worden. Die Angaben sind auf der Grundlage der in der Anlage 1 zum Protokoll vom 12. November 1998 enthaltenen Daten und der in der Anlage 2 zum Protokoll vom 12. November 1998 enthaltenen Daten erstellt worden.

Die Angaben sind auf der Grundlage der in der Anlage 1 zum Protokoll vom 12. November 1998 enthaltenen Daten und der in der Anlage 2 zum Protokoll vom 12. November 1998 enthaltenen Daten erstellt worden.

Die Angaben sind auf der Grundlage der in der Anlage 1 zum Protokoll vom 12. November 1998 enthaltenen Daten und der in der Anlage 2 zum Protokoll vom 12. November 1998 enthaltenen Daten erstellt worden.

Erstellt am 12. November 1998

